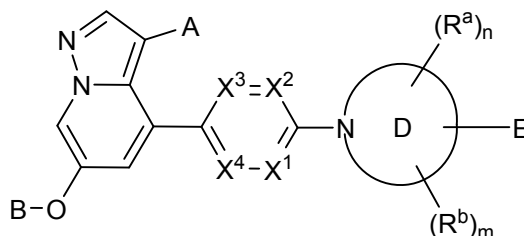


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I:



I

y las sales y solvatos aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son independientemente CH, CCH₃, CF o N, en donde cero, uno o dos de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es N;

A es H, CN, Cl, metilo, etilo o ciclopropilo;

B es:

- (a) hidrógeno,
- (b) C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,
- (c) hidroxietil-C6 alquilo-, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno,
- (d) dihidroxietil-C6 alquilo- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno,
- (e) (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,
- (f) (R¹R²N)C1-C6 alquilo- donde R¹ y R² se seleccionan independientemente de H, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquilo- y (C1-C6 alcoxi)C(=O)-;
- (g) hetAr¹C1-C3 alquilo-, en donde hetAr¹ es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de C1-C6 alquilo seleccionados independientemente;
- (h) (C3-C6 cicloalquil)C1-C3 alquilo-,
- (i) (hetCic^a)C1-C3 alquilo-,
- (j) hetCic^a,
- (k) (R¹R²N)C(=O)C1-C6 alquilo-, en donde R¹ y R² se seleccionan independientemente de H y C1-C6 alquilo,
- (l) (R¹R²N)C(=O)-, donde R¹ y R² se seleccionan independientemente de H y C1-C6 alquilo, o

(m) $\text{hetCic}^a\text{C}(=\text{O})\text{C1-C6}$ alquil-;

hetCic^a es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxilC1-C6 alquilo, halógeno, (C1-C6 alquil)C(=O)-, C1-C6 alcoxi, oxo y (C1-C6 alcoxi)C(=O)-;

El Anillo D es

(i) un anillo heterocíclico de 4-7 miembros monocíclicos saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno,

(ii) es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno, o

(iii) un sistema de anillo heteroespirocíclico saturado de 7-11 miembros que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno;

cada R^a es independientemente C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxilC1-C6 alquilo o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-;

R^b es (a) hidroxil, (b) ciclopropilo, (c) $\text{hetCic}^b\text{CH}_2$ -, (d) $\text{R}^i\text{R}^j\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_2$ - donde R^i y R^j son independientemente H o C1-C6 alquilo, (e) $\text{R}^c\text{R}^d\text{N}$ -, (f) $\text{R}^c\text{R}^d\text{NCH}_2$ -, (g) C1-C6 alcoxi, (h) (C1-C4 alquil)-C(=O)NH- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con hetCic^b , hetAr^a , C1-C6 alcoxi- o $\text{R}^i\text{R}^j\text{N}$ -, o dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con dos sustituyentes seleccionados independientemente de $\text{R}^i\text{R}^j\text{N}$ - y OH, donde cada R^i y R^j es independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (i) $(\text{R}^i\text{R}^j\text{N})\text{C1-C6 alcoxi}(\text{CH}_2)_n$ - donde n es 0 o 1 y R^i y R^j son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo, (j) $\text{hetCic}^b(\text{C1-C3 alquil})\text{OCH}_2$ -, (k) $\text{hetCic}^b\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ - o (l) $\text{hetAr}^a\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -;

hetCic^b es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros, o un anillo heteroespirocíclico de 7-10 miembros, donde cada anillo tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O, en donde hetCic^b está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, fluoro, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxilC1-C6 alquil- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-, (C1-C6 alcoxi)C(=O)-, C1-C6 alcoxi y $\text{R}^i\text{R}^j\text{N}$ - donde R^i y R^j son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo;

hetAr^a es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el hetAr^a está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados

independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), y C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros);

R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo;

R^d es

hidrógeno,

C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

(C1-C6 alcoxi)C(=O)-,

hidroxiC1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros),

(hidroxiC1-C6 alquilo)C(=O)-,

(C1-C6 alquilo)C(=O)-,

(R^kR^lN)C1-C6 alquilo, donde R^k y R^l son independientemente H o C1-C6 alquilo,

$R^mR^nNC(=O)C1-C6$ alquilo, donde R^m y R^n son independientemente H o C1-C6 alquilo, $PhCH_2-$ en donde el fenilo es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C3-C6 cicloalquilo, hidroxiC1-C6 alquilo, (C1-C6 alquil)SO₂-, R^eR^fN - y (R^eR^fN)C1-C6 alquil-, donde cada R^e y R^f es independientemente H o C1-C6 alquilo,

(C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquilo-, o

hetCic^c donde hetCic^c es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un anillo heteroátomo seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

m es 0 o 1;

E es:

(a) hidrógeno,

(b) hidroxilo,

(c) C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros,

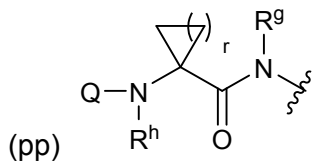
(d) Ar^1C1-C6 alquil-, en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros,

(e) hetAr²C1-C6 alquil-,

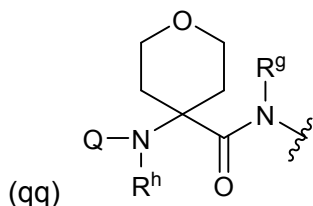
(f) (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alcoxi-,

- (g) Ar¹O-,
- (h) hetAr²-O-,
- (i) Ar¹NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo,
- (j) hetAr²NR^g - donde R^g es H o C1-C6 alquilo,
- (k) R³C(=O)NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo;
- (l) Ar¹C(=O)NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo,
- (m) hetAr²C(=O)NR^g(CH₂)_p- donde p es 0 o 1 y R^g es H o C1-C6 alquilo,
- (n) R⁴R⁵NC(=O)-,
- (o) Ar¹NR^gC(=O)-, donde R^g es H o C1-C6 alquilo,
- (p) hetAr²NR^gC(=O)-, donde R^g es H o C1-C6 alquilo,
- (q) Ar¹(C1-C6 alquil)C(=O)- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con OH, hidroxi(C1-C6 alquilo), C1-C6 alcoxi o NH₂,
- (r) hetCic⁵C(=O)-,
- (s) R⁴R⁵NC(=O)NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo,
- (t) (C1-C6 alquil)SO₂-,
- (u) Ar¹(C1-C6 alquil)C(=O)NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo,
- (v) hetAr⁴C(=O)NR^g-donde R^g es H o C1-C6 alquilo,
- (w) hetAr²-S(=O)-,
- (x) (C3-C6 cicloalquil)CH₂SO₂-,
- (y) Ar¹(C1-C6 alquil)SO₂-,
- (z) hetAr²SO₂-,
- (aa) Ar¹,
- (bb) hetAr²,
- (cc) hetCic⁵,
- (dd) C1-C6 alcoxi,
- (ee) Ar¹(C1-C6 alquil)-O-,
- (ff) hetAr²(C1-C6 alquil)-O-,
- (gg) hetAr²-O-C1-C6 alquil-,
- (hh) Ar¹(C1-C6 alquil)NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo,
- (ii) hetAr²-S-,
- (jj) Ar²SO₂NR^g(CH₂)_p- donde p es 0 o 1 y R^g es H o C1-C6 alquilo,
- (kk) (C1-C6 alcoxi)C(=O)-,
- (ll) (C1-C6 alquil)NR^gC(=O)O- donde R^g es H o C1-C6 alquilo,
- (mm) (C1-C6 alquil)NR^gSO₂- en donde R^g es H o C1-C6 alquilo,
- (nn) hetCic⁵C(=O)NR^g- donde R^g es H o C1-C6 alquilo,

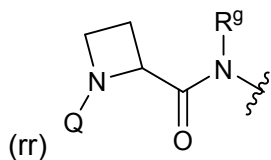
(oo) $Q-NR^h(C1-C3 \text{ alquilo})C(=O)NR^g$ - donde R^g y R^h son independientemente H o C1-C6 alquilo y Q es H, C1-C6 alquilo o $(C1-C6 \text{ alquilo})OC(=O)-$,



donde R^g y R^h son independientemente H o C1-C6 alquilo, Q es H, C1-C6 alquilo o $(C1-C6 \text{ alquilo})OC(=O)-$ y r es 1, 2, 3 o 4,



donde R^g y R^h son independientemente H o C1-C6 alquilo y Q es H, C1-C6 alquilo o $(C1-C6 \text{ alquilo})OC(=O)-$,



donde R^g es H o C1-C6 alquilo y Q es H, C1-C6 alquilo o $(C1-C6 \text{ alquilo})OC(=O)-$,

(ss) R^gR^hN - donde R^g y R^h son independientemente H o C1-C6 alquilo,

(tt) $(C3-C6 \text{ cicloalquilo})C(=O)NR^g$ - donde el cicloalquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más halógenos,

(uu) $(C1-C6 \text{ alquilo})C(=O)NR^gCH_2$ - en donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o

(vv) $(C1-C6 \text{ alquilo})SO_2NR^g$ - donde R^g es H o C1-C6 alquilo;

Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), $(C1-C6 \text{ alcoxi})C1-C6 \text{ alquilo}$ - (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C3-C6 cicloalquilo, hidroxic1-C6 alquilo, $(C1-C6 \text{ alquilo})SO_2$ -, R^eR^fN - y $(R^eR^fN)C1-C6 \text{ alquilo}$ -, donde cada R^e y R^f es independientemente H o C1-C6 alquilo;

hetAr² es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S, o un heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno de anillo, en donde hetAr² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), $(C1-C6 \text{ alcoxi})C1-C6 \text{ alquilo}$ - (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) e hidroxic1-C6 alcoxi-;

hetCic⁵ es un anillo heterocíclico saturado de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de C1-C6 alcoxi y oxo;

R³ es C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), hidroxiC1-C6 alquil-, C1-C6 alcoxi, C3-C6 cicloalquilo, (C3-C6 cicloalquil)CH₂-, (C3-C6 cicloalquil)O-, (C3-C6 cicloalquil)CH₂O-, hetCic⁷O-, Ph-O-, o (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-; en donde cada una de dichas porciones C3-C6 cicloalquilo está opcionalmente sustituida con C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C1-C6 alcoxi, OH, o R'R"N- donde R' y R" son independientemente hidrógeno o C1-C6 alquilo;

R⁴ es H o C1-C6 alquilo;

R⁵ es Ar², hetAr³, Ar²CH₂-, hetCic⁶-CH₂-, hidroxiC1-C6 alquil-, (C3-C6 cicloalquil)CH₂-, o C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros;

Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C3-C6 cicloalquilo y R^gR^hN- donde R^g y R^h son independientemente H o C1-C6 alquilo, o Ar² es fenilo fusionado a un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno de anillo y opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo;

hetAr³ es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), C1-C6 alcoxi (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros) y (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil- (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros);

hetAr⁴ es piridin-4(1H)-onilo o piridin-2(1H)-onilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de C1-C6 alquilo y halógeno;

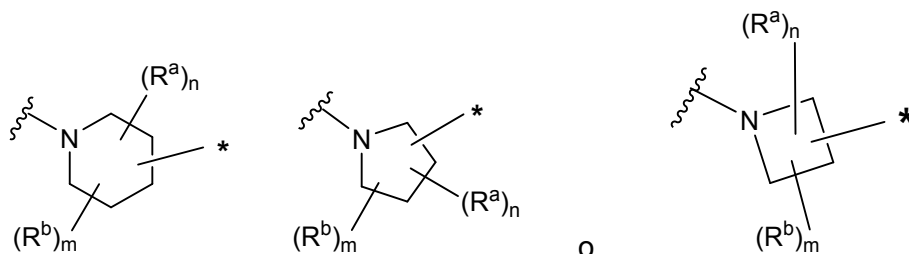
hetCic⁶ es un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S; y

hetCic⁷ es un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde D es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros monocíclicos saturado que tiene un heteroátomo de

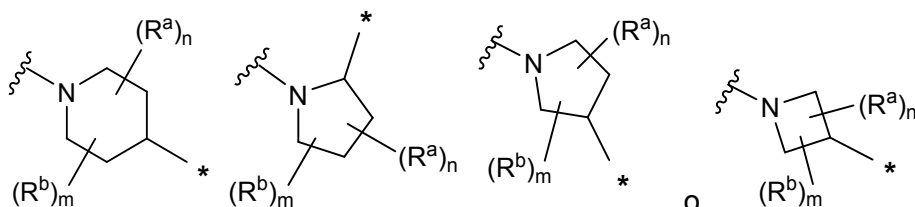
anillo que es nitrógeno.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde D es



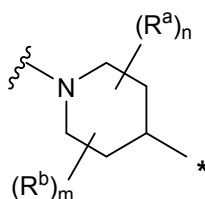
en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión del Anillo D al grupo E.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde D es



en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión del Anillo D al grupo E.

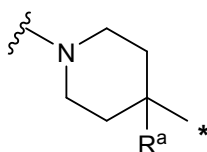
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en D donde es



en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión del Anillo D al grupo E.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-5, en donde cada R^a es un grupo C1-C6 alquilo seleccionado independientemente.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde D es

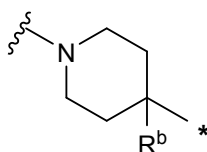


en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que

comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión del Anillo D al grupo E.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-5, en donde R^b es (a) hidroxilo, (c) $\text{hetCic}^b\text{CH}_2$ - en donde hetCic^b es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O y en donde hetCic^b está opcionalmente sustituido con C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros), (e) $R^cR^d\text{N}$ - o (f) $R^cR^d\text{NCH}_2$ -; R^c es hidrógeno o C1-C6 alquilo; y R^d es hidrógeno o C1-C6 alquilo (opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros).

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde D es



en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión al grupo E.

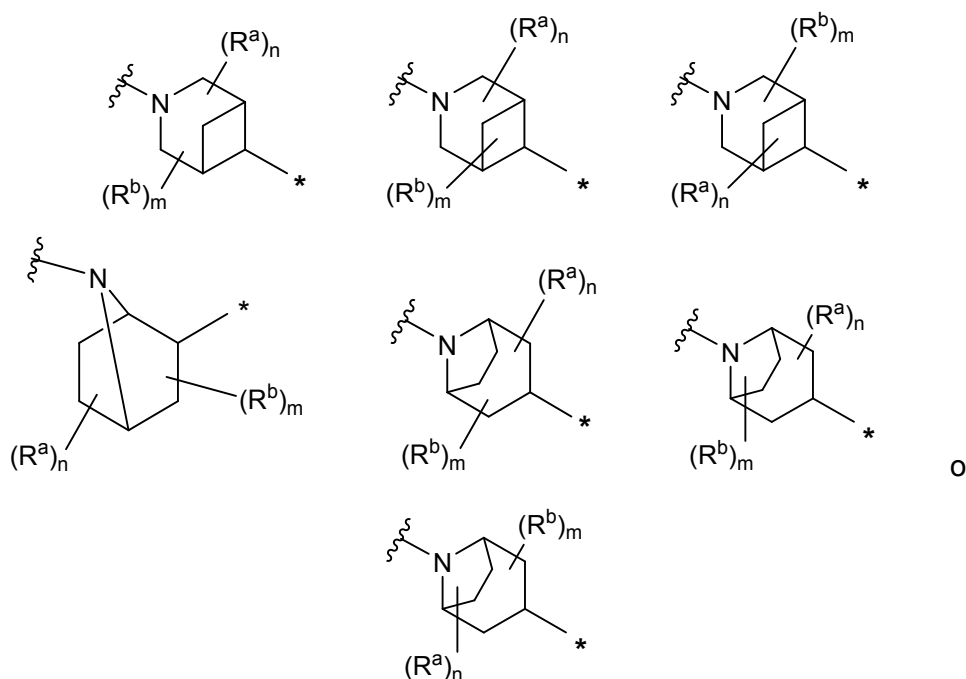
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-5, en donde n es 0 o 1 y m es 0 o 1.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-10, en donde E es (a) hidrógeno, (b) hidroxilo, (c) C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (d) $\text{Ar}^1\text{C1-C6}$ alquilo en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, (e) $\text{hetAr}^2\text{C1-C6}$ alquilo, (g) Ar^1O -, (h) hetAr^2O -, (k) $\text{R}^3\text{C}(=\text{O})\text{NR}^g$ - donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (l) $\text{Ar}^1\text{C}(=\text{O})\text{NR}^g$ - donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (m) $\text{hetAr}^2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^g(\text{CH}_2)_p$ - donde p es 0 o 1, (n) $\text{R}^4\text{R}^5\text{NC}(=\text{O})$ -, o (s) $\text{R}^4\text{R}^5\text{NC}(=\text{O})\text{NR}^g$ - donde R^g es H o C1-C6 alquilo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, E es (d) $\text{Ar}^1\text{C1-C6}$ alquil- en donde dicha porción alquilo está opcionalmente sustituida con 1-3 fluoros, (e) $\text{hetAr}^2\text{C1-C6}$ alquil-, (g) Ar^1O -, (h) hetAr^2O -, (l) $\text{Ar}^1\text{C}(=\text{O})\text{NR}^g$ - donde R^g es H o C1-C6 alquilo, o (m) $\text{hetAr}^2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^g(\text{CH}_2)_p$ -, donde p es 0 o 1.

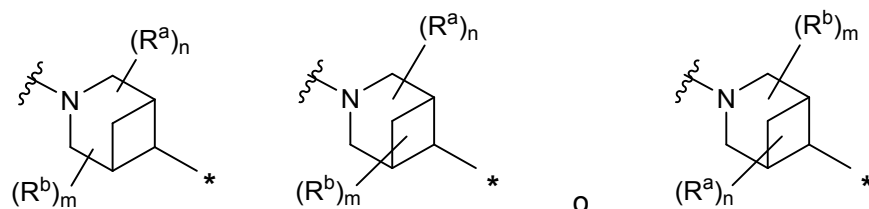
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde D es un anillo heterocíclico en puente de 7-8 miembros saturado que tiene un heteroátomo de anillo que es nitrógeno.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en donde D es



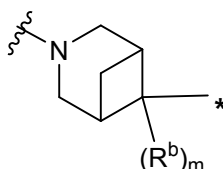
en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión del Anillo D al grupo E.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde D es



en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión del Anillo D al grupo E.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde D es



en donde la línea ondulada indica el punto de unión del Anillo D al anillo que comprende X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , y el asterisco indica el punto de unión del Anillo D al grupo E.

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13-16, en donde E es (a) hidrógeno, (b) hidroxilo, (f) (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alcoxi, (h) $\text{hetAr}^2\text{O}-$, (j) $\text{hetAr}^2\text{NR}^g-$ donde R^g es H o C1-C6 alquilo, (n) $R^4R^5\text{NC}(=\text{O})-$, (o) $\text{Ar}^1\text{NR}^g\text{C}(=\text{O})-$, donde

R⁹ es H o C1-C6 alquilo, o (p) hetAr²NR⁹C(=O)-, donde R⁹ es H o C1-C6 alquilo.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en donde E es (h) hetAr²O-, (j) hetAr²NR⁹- donde R⁹ es H o C1-C6 alquilo, (o) Ar¹NR⁹C(=O)-, donde R⁹ es H o C1-C6 alquilo, o (p) hetAr²NR⁹C(=O)-, donde R⁹ es H o C1-C6 alquilo.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde D es un sistema de anillo heteroespirocíclico de 7-11 miembros saturado que tiene un anillo de heteroátomo que es nitrógeno.

20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, o hidroxíC2-C6 alquil- en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde B es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde B es hidroxíC2-C6 alquilo en donde la porción de alquilo es opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno.

23. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en donde X¹ es N, y X², X³ y X⁴ son independientemente CH o CF.

24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, en donde X¹ es N, y X², X³ y X⁴ son CH.

25. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en donde X¹ y X³ son N y X² y X⁴ son independientemente CH o CF.

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, en donde X¹ y X³ son N y X² y X⁴ son CH.

27. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en donde A es CN.

28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de la Fórmula I se selecciona de los compuestos de los Ejemplos 1-819 o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos.

29. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28, o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este en mezcla con un diluyente o portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

30. Un método para tratar el cáncer en un paciente que lo necesite, donde el método comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de

acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28, o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o a una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29.

31. Un método para tratar el cáncer en un paciente que lo necesita, donde el método comprende (a) determinar si el cáncer se asocia con una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos; y (b) si se determina que el cáncer está asociado con una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos, administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28, o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o a una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29.

32. Un método para tratar un cáncer asociado a RET en un paciente, donde el método comprende administrar a un paciente al que se le identificó y diagnosticó cáncer asociado a RET una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o a una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29.

33. Un método para tratar un cáncer asociado a RET en un paciente, donde el método comprende:

determinar si el cáncer en el paciente es un cáncer asociado a RET; y

administrar a un paciente que se determina que padece un cáncer asociado a RET una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o a una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29.

34. Un método para tratar a un paciente, donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29, a un paciente con una historia clínica que indica que el paciente tiene una desregulación de un gen RET, una quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos.

35. Un método para seleccionar un tratamiento para un paciente, donde el método comprende seleccionar un tratamiento que comprende la administración de una

cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29, para un paciente al que se le identificó y diagnosticó cáncer asociado a RET.

36. Un método para seleccionar un tratamiento para un paciente que padece cáncer, donde el método comprende:

determinar si el cáncer en el paciente es un cáncer asociado a RET; y

seleccionar un tratamiento incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29, para un paciente que se determina que padece un cáncer asociado a RET.

37. Un método para seleccionar un paciente para un tratamiento que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29, donde el método comprende:

identificar un paciente que padece cáncer asociado a RET; y

seleccionar el paciente para un tratamiento que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29.

38. Un método para seleccionar un paciente que padece cáncer para un tratamiento que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29, donde el método comprende:

determinar si el cáncer en el paciente es un cáncer asociado a RET; y

seleccionar un paciente que se determina que padece un cáncer asociado a RET para un tratamiento que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29.

39. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33, 36, y 38, en donde la etapa de determinar si el cáncer en el paciente es un cáncer asociado a RET incluye realizar un ensayo para detectar la desregulación en un gen RET, una proteína quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de las mismas en una muestra del paciente.

40. El método de acuerdo con la reivindicación 39, que también comprende: obtener una muestra del paciente.

41. El método de acuerdo con la reivindicación 40, en donde la muestra es una muestra de biopsia.

42. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 39-41, en donde el ensayo se selecciona de un grupo que consiste en secuenciación, inmunohistoquímica, ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas, e hibridación fluorescente *in situ* (FISH).

43. El método de acuerdo con la reivindicación 42, en donde la FISH es análisis de FISH de separación.

44. El método de acuerdo con la reivindicación 42, en donde la secuenciación es pirosecuenciación o secuenciación de nueva generación.

45. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 39-44, en donde la desregulación en un gen RET, una proteína quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos es uno o más puntos de mutaciones en el gen RET.

46. El método de acuerdo con la reivindicación 45, en donde el uno o más puntos de mutaciones en un gen RET resultan en la traducción de una proteína RET que tiene una o más sustituciones de aminoácido en una o más de las siguientes posiciones de aminoácido: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 20, 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 136, 145, 180, 200, 292, 294, 321, 330, 338, 360, 373, 393, 423, 432, 446, 505, 506, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 802, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 882, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1062, 1064, y 1096.

47. El método de acuerdo con la reivindicación 46, en donde el uno o más puntos de mutaciones en un gen RET resultan en la traducción de una proteína RET que tiene una o más sustituciones de aminoácido en una o más de las siguientes posiciones de

aminoácido: 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 145, 292, 321, 330, 338, 360, 393, 423, 446, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1064, y 1096.

48. El método de acuerdo con la reivindicación 47, en donde el uno o más puntos de mutaciones en un gen RET resultan en la traducción de una proteína RET que tiene una o más sustituciones de aminoácido: S32L, D34S, L40P, L56M, P64L, R67H, R114H, V145G, V292M, G321R, R330Q, T338I, R360W, F393L, G423R, G446R, A510V, E511K, G513D, C515S, C515W, R525W, C531R, G533C, G533S, G550E, V591I, G593E, E595D, E595A, R600Q, I602V, K603Q, K603E, Y606C, C609C, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W, E616Q, C618S, C618Y, C618R, C618G, C618F, C618W, F619F, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F, E623K, D624N, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E, E632K, E632G, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A, C634T, R635G, T636P, T636M, A640G, A641S, A641T, V648I, S649L, A664D, H665Q, K666E, K666M, K666N, K666R, T675T, S686N, S689T, G691S, R694Q, M700L, V706M, V706A, E713K, E732K, G736R, G748C, A750P, S765P, P766S, P766M, E768Q, E768D, L769L, R770Q, D771N, N777S, V778I, Q781R, I788I, L790F, Y791F, Y791N, V804L, V804M, V804E, E805K, Y806E, Y806F, Y806S, Y806G, Y806C, Y806H, Y806N, Y806Y, G810R, G810S, G810A, E818K, S819I, G823E, Y826M, Y826S, R833C, S836S, P841L, P841P, E843D, R844W, R844Q, R844L, M848T, I852M, L865V, L870F, R873W, A876V, L881V, A883F, A883S, A883T, E884K, R886W, S891A, S891S, R897Q, D898V, Y900F, E901K, S904F, S904S, S904C, Y905F, K907E, K907M, R908K, G911D, R912P, R912Q, M918T, M918V, M918L, A919V, E921K, S922P, S922Y, T930M, F961L, R972G, Y981F, R982C, M1009V, Y1015F, D1017N, V1041G, M1064T, y Y1096F.

49. El método de acuerdo con la reivindicación 45, en donde el uno o más puntos de mutaciones en un gen RET ocurren en uno o más de exones 10, 11, 13, 14, 15, y 16 de un gen RET humano.

50. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 39-44, en donde

la desregulación en un gen RET, una proteína quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos es una fusión de gen RET.

51. El método de acuerdo con la reivindicación 50, en donde la fusión de gen RET se selecciona del grupo que consiste en: BCR-RET, CLIP1-RET, KIF5B-RET, CCDC6-RET, NCOA4-RET, TRIM33-RET, ERC1-RET, FGFR1OP-RET, RET-MBD1, RET-RAB61P2, RET-PRKAR1A, RET-TRIM24, RET-GOLGA5, HOOK3-RET, KTN1-RET, TRIM27-RET, AKAP13-RET, FKBP15-RET, SPECC1L-RET, TBL1XR1/RET, CEP55-RET, CUX1-RET, KIAA1468-RET, RFG8/RET, ACBD5-RET, PTC1ex9-RET, MYH13-RET, PIBF1-RET, KIAA1217-RET, MPRIP-RET, HRH4-RET, RIA-RET, RET-PTC4, FRMD4A-RET, SQSTM1-RET, AFAP1L2-RET, PPFIBP2-RET, EML4-RET, PARD3-RET, MYH10-RET, HTIF1/RET, AFAP1-RET, RASGEF1A-RET, TEL-RET, RUFY1-RET, UEVLD-RET, DLG5-RET, FOXP4-RET, TIF1G-RET, H4L-RET, OFLM4-RET, y RRBP1-RET.

52. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 32, 33, y 36-51, en donde el cáncer asociado a RET se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer papilar de tiroides, cáncer medular de tiroides, cáncer de tiroides diferenciado, cáncer de tiroides recurrente, cáncer de tiroides diferenciado refractario, neoplasia endocrina múltiple tipo 2A o 2B (MEN2A o MEN2B, respectivamente), feocromocitoma, hiperplasia paratiroidea, cáncer de mama, cáncer colorrectal, carcinoma papilar de células renales, ganglioneuromatosis de la mucosa gastroentérica y cáncer de cuello uterino.

53. El método de acuerdo con la reivindicación 52, en donde el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de fusión de RET o el cáncer es cáncer medular de tiroides.

54. El método de acuerdo con la reivindicación 52, en donde el cáncer de pulmón es carcinoma pulmonar de células pequeñas, cáncer pulmonar de células no pequeñas, carcinoma de células pulmonares bronquiales, o adenocarcinoma pulmonar.

55. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 30-54, en donde el compuesto de la Fórmula I, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un solvato de aquel, se administra por vía oral.

56. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 30-55, que además comprende administrar una terapia adicional o agente terapéutico al paciente.

57. El método de acuerdo con la reivindicación 56, en donde dicha terapia adicional o agente terapéutico se selecciona de radioterapia, agentes quimioterapéuticos citotóxicos, agentes terapéuticos dirigidos a la quinasa, moduladores de la apoptosis,

inhibidores de la vía de transducción de señales, terapias dirigidas contra el sistema inmunitario y terapias dirigidas contra la angiogénesis.

58. El método de acuerdo con la reivindicación 57, en donde dicho agente terapéutico adicional se selecciona de uno o más agentes terapéuticos dirigidos a la quinasa.

59. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 56-58, en donde el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29, y el agente terapéutico adicional se administran simultáneamente como dosis separadas.

60. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 56-58, en donde el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29, y el agente terapéutico adicional se administran como dosis separadas secuencialmente en cualquier orden.

61. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer asociado a RET en un paciente.

62. El uso de acuerdo con la reivindicación 61, en donde el cáncer asociado a RET es un cáncer que tiene una desregulación en un gen RET, una proteína quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos.

63. El uso de acuerdo con la reivindicación 62, en donde la desregulación en un gen RET, una proteína quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos es uno o más puntos de mutaciones en el gen RET.

64. El uso de acuerdo con la reivindicación 63, en donde el uno o más puntos de mutaciones en un gen RET resultan en la traducción de una proteína RET que tiene una o más sustituciones de aminoácido en una o más de las siguientes posiciones de aminoácido: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 20, 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 136, 145, 180, 200, 292, 294, 321, 330, 338, 360, 373, 393, 423, 432, 446, 505, 506, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 802, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 882, 883, 884, 886,

891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1062, 1064, y 1096.

65. El uso de acuerdo con la reivindicación 64, en donde el uno o más puntos de mutaciones en un gen RET resultan en la traducción de una proteína RET que tiene una o más sustituciones de aminoácido en una o más de las siguientes posiciones de aminoácido: 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 145, 292, 321, 330, 338, 360, 393, 423, 446, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1064, y 1096.

66. El uso de acuerdo con la reivindicación 65, en donde el uno o más puntos de mutaciones en un gen RET resultan en la traducción de una proteína RET que tiene una o más sustituciones de aminoácido:

S32L, D34S, L40P, L56M, P64L, R67H, R114H, V145G, V292M, G321R, R330Q, T338I, R360W, F393L, G423R, G446R, A510V, E511K, G513D, C515S, C515W, R525W, C531R, G533C, G533S, G550E, V591I, G593E, E595D, E595A, R600Q, I602V, K603Q, K603E, Y606C, C609C, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W, E616Q, C618S, C618Y, C618R, C618G, C618F, C618W, F619F, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F, E623K, D624N, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E, E632K, E632G, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A, C634T, R635G, T636P, T636M, A640G, A641S, A641T, V648I, S649L, A664D, H665Q, K666E, K666M, K666N, K666R, T675T, S686N, S689T, G691S, R694Q, M700L, V706M, V706A, E713K, E732K, G736R, G748C, A750P, S765P, P766S, P766M, E768Q, E768D, L769L, R770Q, D771N, N777S, V778I, Q781R, I788I, L790F, Y791F, Y791N, V804L, V804M, V804E, E805K, Y806E, Y806F, Y806S, Y806G, Y806C, Y806H, Y806N, Y806Y, G810R, G810S, G810A, E818K, S819I, G823E, Y826M, Y826S, R833C, S836S, P841L, P841P, E843D, R844W, R844Q, R844L, M848T, I852M, L865V, L870F, R873W, A876V, L881V, A883F, A883S, A883T, E884K, R886W, S891A, S891S, R897Q, D898V, Y900F, E901K, S904F, S904S, S904C, Y905F, K907E, K907M, R908K, G911D, R912P, R912Q, M918T, M918V, M918L, A919V, E921K, S922P,

S922Y, T930M, F961L, R972G, Y981F, R982C, M1009V, Y1015F, D1017N, V1041G, M1064T, y Y1096F.

67. El uso de acuerdo con la reivindicación 63, en donde el uno o más puntos de mutaciones en un gen RET ocurren en uno o más de exones 10, 11, 13, 14, 15, y 16 de un gen RET humano.

68. El uso de acuerdo con la reivindicación 62, en donde la desregulación en un gen RET, una proteína quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos es una fusión del gen RET.

69. El uso de acuerdo con la reivindicación 68, en donde la fusión de gen RET se selecciona del grupo que consiste en: BCR-RET, CLIP1-RET, KIF5B-RET, CCDC6-RET, NCOA4-RET, TRIM33-RET, ERC1-RET, FGFR1OP-RET, RET-MBD1, RET-RAB61P2, RET-PRKAR1A, RET-TRIM24, RET-GOLGA5, HOOK3-RET, KTN1-RET, TRIM27-RET, AKAP13-RET, FKBP15-RET, SPECC1L-RET, TBL1XR1/RET, CEP55-RET, CUX1-RET, KIAA1468-RET, RFG8/RET, ACBD5-RET, PTC1ex9-RET, MYH13-RET, PIBF1-RET, KIAA1217-RET, MPRIP-RET, HRH4-RET, Ria-RET, RET-PTC4, FRMD4A-RET, SQSTM1-RET, AFAP1L2-RET, PPFIBP2-RET, EML4-RET, PARD3-RET, MYH10-RET, HTIF1/RET, AFAP1-RET, RASGEF1A-RET, TEL-RET, RUFY1-RET, UEVLD-RET, DLG5-RET, FOXP4-RET, TIF1G-RET, H4L-RET, OFLM4-RET, y RRBP1-RET.

70. El usos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 61-69, en donde el cáncer asociado a RET se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer papilar de tiroides, cáncer medular de tiroides, cáncer de tiroides diferenciado, cáncer de tiroides recurrente, cáncer de tiroides diferenciado refractario, neoplasia endocrina múltiple tipo 2A o 2B (MEN2A o MEN2B, respectivamente), feocromocitoma, hiperplasia paratiroidea, cáncer de mama, cáncer colorrectal, carcinoma papilar de células renales, ganglioneuromatosis de la mucosa gastroentérica y cáncer de cuello uterino.

71. El uso de acuerdo con la reivindicación 70, en donde el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de fusión de RET o el cáncer es cáncer medular de tiroides.

72. El uso de acuerdo con la reivindicación 70, en donde el cáncer de pulmón es carcinoma pulmonar de células pequeñas, cáncer pulmonar de células no pequeñas, carcinoma de células pulmonares bronquiales, o adenocarcinoma pulmonar.

73. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 61-72, en donde el medicamento se formula por administración oral.

74. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una

sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o a una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29 para su uso en el tratamiento de un paciente al que se le identificó y diagnosticó cáncer asociado a RET.

75. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 74, en donde el cáncer asociado a RET es un cáncer que tiene una desregulación en un gen RET, una proteína quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos.

76. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 75, en donde la desregulación en un gen RET, una proteína quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos es uno o más puntos de mutaciones en el gen RET.

77. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 76, en donde el uno o más puntos de mutaciones en un gen RET resultan en la traducción de una proteína RET que tiene una o más sustituciones de aminoácido en una o más de las siguientes posiciones de aminoácido: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 20, 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 136, 145, 180, 200, 292, 294, 321, 330, 338, 360, 373, 393, 423, 432, 446, 505, 506, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 802, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 882, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1062, 1064, y 1096.

78. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 77, en donde el uno o más puntos de mutaciones en un gen RET resultan en la traducción de una proteína RET que tiene una o más sustituciones de aminoácido en una o más de las siguientes posiciones de aminoácido: 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 145, 292, 321, 330, 338, 360, 393, 423, 446, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1064, y 1096.

79. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 78, en donde el uno o más puntos de mutaciones en un gen RET resultan en la traducción de una proteína RET que tiene una o más sustituciones de aminoácido:

S32L, D34S, L40P, L56M, P64L, R67H, R114H, V145G, V292M, G321R, R330Q, T338I, R360W, F393L, G423R, G446R, A510V, E511K, G513D, C515S, C515W, R525W, C531R, G533C, G533S, G550E, V591I, G593E, E595D, E595A, R600Q, I602V, K603Q, K603E, Y606C, C609C, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W, E616Q, C618S, C618Y, C618R, C618G, C618F, C618W, F619F, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F, E623K, D624N, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E, E632K, E632G, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A, C634T, R635G, T636P, T636M, A640G, A641S, A641T, V648I, S649L, A664D, H665Q, K666E, K666M, K666N, K666R, T675T, S686N, S689T, G691S, R694Q, M700L, V706M, V706A, E713K, E732K, G736R, G748C, A750P, S765P, P766S, P766M, E768Q, E768D, L769L, R770Q, D771N, N777S, V778I, Q781R, I788I, L790F, Y791F, Y791N, V804L, V804M, V804E, E805K, Y806E, Y806F, Y806S, Y806G, Y806C, Y806H, Y806N, Y806Y, G810R, G810S, G810A, E818K, S819I, G823E, Y826M, Y826S, R833C, S836S, P841L, P841P, E843D, R844W, R844Q, R844L, M848T, I852M, L865V, L870F, R873W, A876V, L881V, A883F, A883S, A883T, E884K, R886W, S891A, S891S, R897Q, D898V, Y900F, E901K, S904F, S904S, S904C, Y905F, K907E, K907M, R908K, G911D, R912P, R912Q, M918T, M918V, M918L, A919V, E921K, S922P, S922Y, T930M, F961L, R972G, Y981F, R982C, M1009V, Y1015F, D1017N, V1041G, M1064T, y Y1096F.

80. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 76, en donde el uno o más puntos de mutaciones en un gen RET ocurren en uno o más de exones 10, 11, 13, 14, 15, y 16 de un gen RET humano.

81. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 75, en donde la desregulación en un gen RET, una proteína quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos es una fusión del gen RET.

82. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 81, en donde la fusión de gen RET se selecciona del grupo que consiste en: BCR-RET, CLIP1-RET, KIF5B-RET, CCDC6-RET, NCOA4-RET, TRIM33-RET, ERC1-RET, FGFR1OP-RET, RET-MBD1, RET-RAB61P2, RET-PRKAR1A, RET-TRIM24, RET-GOLGA5, HOOK3-RET, KTN1-RET, TRIM27-RET, AKAP13-RET, FKBP15-RET, SPECC1L-RET, TBL1XR1/RET, CEP55-RET, CUX1-RET, KIAA1468-RET, RFG8/RET, ACBD5-RET, PTC1ex9-RET, MYH13-RET, PIBF1-RET, KIAA1217-RET, MPRIP-RET, HRH4-RET, Ria-RET, RET-PTC4, FRMD4A-RET, SQSTM1-RET, AFAP1L2-RET, PPFIBP2-RET, EML4-RET,

PARD3-RET, MYH10-RET, HTIF1/RET, AFAP1-RET, RASGEF1A-RET, TEL-RET, RUFY1-RET, UEVLD-RET, DLG5-RET, FOXP4-RET, TIF1G-RET, H4L-RET, OFLM4-RET, y RRBP1-RET.

83. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 74-82, en donde el cáncer asociado a RET se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer papilar de tiroides, cáncer medular de tiroides, cáncer de tiroides diferenciado, cáncer de tiroides recurrente, cáncer de tiroides diferenciado refractario, neoplasia endocrina múltiple tipo 2A o 2B (MEN2A o MEN2B, respectivamente), feocromocitoma, hiperplasia paratiroidea, cáncer de mama, cáncer colorrectal, carcinoma papilar de células renales, ganglioneuromatosis de la mucosa gastroentérica y cáncer de cuello uterino.

84. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 83, en donde el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de fusión de RET o el cáncer es cáncer medular de tiroides.

85. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 83, en donde el cáncer de pulmón es carcinoma pulmonar de células pequeñas, cáncer pulmonar de células no pequeñas, carcinoma de células pulmonares bronquiales, o adenocarcinoma pulmonar.

86. Un método para inhibir la actividad quinasa RET en una célula de mamífero, donde el método comprende contactar la célula de mamífero con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

87. El método de acuerdo con la reivindicación 86, en donde el contacto ocurre *in vivo*.

88. El método de acuerdo con la reivindicación 86, en donde el contacto ocurre *in vitro*.

89. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 86-88, en donde la célula de mamífero es una célula cancerosa de mamífero.

90. El método de acuerdo con la reivindicación 89, en donde la célula cancerosa de mamífero es una célula cancerosa asociada a RET de mamífero.

91. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 86-90, en donde la célula tiene una desregulación de un gen RET, una proteína quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos.

92. El método de acuerdo con la reivindicación 91, en donde la desregulación en un gen RET, una proteína quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera

de los mismos es uno o más puntos de mutaciones en el gen RET.

93. El método de acuerdo con la reivindicación 92, en donde el uno o más puntos de mutaciones en un gen RET resultan en la traducción de una proteína RET que tiene una o más sustituciones de aminoácido en una o más de las siguientes posiciones de aminoácido: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 20, 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 136, 145, 180, 200, 292, 294, 321, 330, 338, 360, 373, 393, 423, 432, 446, 505, 506, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 802, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 882, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1062, 1064, y 1096.

94. El método de acuerdo con la reivindicación 93, en donde el uno o más puntos de mutaciones en un gen RET resultan en la traducción de una proteína RET que tiene una o más sustituciones de aminoácido en una o más de las siguientes posiciones de aminoácido: 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 145, 292, 321, 330, 338, 360, 393, 423, 446, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1064, y 1096.

95. El método de acuerdo con la reivindicación 94, en donde el uno o más puntos de mutaciones en un gen RET resultan en la traducción de una proteína RET que tiene una o más sustituciones de aminoácido:

S32L, D34S, L40P, L56M, P64L, R67H, R114H, V145G, V292M, G321R, R330Q, T338I, R360W, F393L, G423R, G446R, A510V, E511K, G513D, C515S, C515W, R525W, C531R, G533C, G533S, G550E, V591I, G593E, E595D, E595A, R600Q, I602V, K603Q, K603E, Y606C, C609C, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W, E616Q, C618S, C618Y, C618R, C618G, C618F, C618W, F619F, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F, E623K, D624N, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E, E632K, E632G, C634W, C634Y,

C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A, C634T, R635G, T636P, T636M, A640G, A641S, A641T, V648I, S649L, A664D, H665Q, K666E, K666M, K666N, K666R, T675T S686N, S689T, G691S, R694Q, M700L, V706M, V706A, E713K, E732K, G736R, G748C, A750P, S765P, P766S, P766M, E768Q, E768D, L769L, R770Q, D771N, N777S, V778I, Q781R, I788I, L790F, Y791F, Y791N, V804L, V804M, V804E, E805K, Y806E, Y806F, Y806S, Y806G, Y806C, Y806H, Y806N, Y806Y, G810R, G810S, G810A, E818K, S819I, G823E, Y826M, Y826S, R833C, S836S, P841L, P841P, E843D, R844W, R844Q, R844L, M848T, I852M, L865V, L870F, R873W, A876V, L881V, A883F, A883S, A883T, E884K, R886W, S891A, S891S, R897Q, D898V, Y900F, E901K, S904F, S904S, S904C, Y905F, K907E, K907M, R908K, G911D, R912P, R912Q, M918T, M918V, M918L, A919V, E921K, S922P, S922Y, T930M, F961L, R972G, Y981F, R982C, M1009V, Y1015F, D1017N, V1041G, M1064T, y Y1096F.

96. El método de acuerdo con la reivindicación 92, en donde el uno o más puntos de mutaciones en un gen RET ocurren en uno o más de exones 10, 11, 13, 14, 15, y 16 de un gen RET humano.

97. El método de acuerdo con la reivindicación 91, en donde la desregulación en un gen RET, una proteína quinasa RET, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos es una fusión del gen RET.

98. El método de acuerdo con la reivindicación 97, en donde la fusión de gen RET se selecciona del grupo que consiste en: BCR-RET, CLIP1-RET, KIF5B-RET, CCDC6-RET, NCOA4-RET, TRIM33-RET, ERC1-RET, FGFR1OP-RET, RET-MBD1, RET-RAB61P2, RET-PRKAR1A, RET-TRIM24, RET-GOLGA5, HOOK3-RET, KTN1-RET, TRIM27-RET, AKAP13-RET, FKBP15-RET, SPECC1L-RET, TBL1XR1/RET, CEP55-RET, CUX1-RET, KIAA1468-RET, RFG8/RET, ACBD5-RET, PTC1ex9-RET, MYH13-RET, PIBF1-RET, KIAA1217-RET, MPRIP-RET, HRH4-RET, Ria-RET, RET-PTC4, FRMD4A-RET, SQSTM1-RET, AFAP1L2-RET, PPFIBP2-RET, EML4-RET, PARD3-RET, MYH10-RET, HTIF1/RET, AFAP1-RET, RASGEF1A-RET, TEL-RET, RUFY1-RET, UEVLD-RET, DLG5-RET, FOXP4-RET, TIF1G-RET, H4L-RET, OFLM4-RET, y RRBP1-RET.

99. Un método para tratar un síndrome del intestino irritable en un paciente, donde el método comprende administrar a un paciente al que se le identificó y diagnosticó síndrome del intestino irritable una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o a una composición farmacéutica de

acuerdo con la reivindicación 29.

100. Un método para reducir el dolor asociado con el síndrome del intestino irritable en un paciente que lo necesite, donde el método comprende administrar a un paciente al que se le identificó y diagnosticó síndrome del intestino irritable una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o a una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29.

101. Un método para inhibir la metástasis de un cáncer en un paciente que lo necesite, donde el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28, o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o a una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29.

102. El método de acuerdo con la reivindicación 101, en donde el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este se usa en combinación con otro agente quimioterapéutico.

103. Un método para tratar un sujeto que padece un cáncer, en donde el método comprende:

(a) administrar una o más dosis de un primer inhibidor de RET al sujeto durante un período de tiempo;

(b) después de (a), determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET que confiere una resistencia aumentada a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET de la etapa (a); y

(c) administrar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este como una monoterapia o junto con otro agente antineoplásico al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET que confiere una resistencia aumentada a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET de la etapa (a); o

(d) administrar dosis adicionales al primer inhibidor de RET de la etapa (a) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET que confiere una resistencia aumentada a una célula cancerosa

o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET de la etapa (a).

104. El método de acuerdo con la reivindicación 103, en donde el agente antineoplásico en la etapa (c) es un segundo inhibidor de RET, una inmunoterapia, o una combinación de estos.

105. El método de acuerdo con la reivindicación 103, en donde el agente antineoplásico en la etapa (c) es el primer inhibidor de RET administrado en la etapa (a).

106. El método de acuerdo con la reivindicación 103, en donde se le administra al sujeto dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (a), y el método además comprende (e) administrar otro agente antineoplásico al sujeto.

107. El método de acuerdo con la reivindicación 106, en donde el agente antineoplásico de la etapa (e) es un segundo inhibidor de RET, una inmunoterapia, o una combinación de estos.

108. El método de acuerdo con la reivindicación 107, en donde el agente antineoplásico de la etapa (e) es un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

109. Un método para tratar un sujeto que padece un cáncer, en donde el método comprende:

(a) administrar una o más dosis de un primer inhibidor de RET al sujeto durante un período de tiempo;

(b) después de (a), determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET que confiere una resistencia aumentada a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET de la etapa (a); y

(c) administrar un segundo inhibidor de RET como una monoterapia o junto con otro agente antineoplásico al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET que confiere una resistencia aumentada a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET de la etapa (a); o

(d) administrar dosis adicionales al primer inhibidor de RET de la etapa (a) al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET que confiere una resistencia aumentada a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET de la etapa (a); en donde la mutación es una sustitución en una posición de aminoácido 804, por ejemplo, V804M,

V804L, o V804E.

110. El método de acuerdo con la reivindicación 109, en donde el agente antineoplásico de la etapa (c) es el primer inhibidor de RET administrado en la etapa (a).

111. El método de acuerdo con la reivindicación 109, en donde se le administra al sujeto dosis adicionales del primer inhibidor de RET de la etapa (a), y el método además comprende (e) administrar otro agente antineoplásico.

112. El método de acuerdo con la reivindicación 111, en donde el agente antineoplásico de la etapa (e) es un segundo inhibidor de RET, una inmunoterapia, o una combinación de estos.

113. El método de acuerdo con la reivindicación 111, en donde el agente antineoplásico de la etapa (e) es un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

114. Un método para tratar un sujeto que padece un cáncer, en donde el método comprende:

(a) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida de un sujeto que padece cáncer y habiendo administrado previamente una o más dosis de un primer inhibidor de RET tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET que confieren resistencia aumentada a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET que fue previamente administrado al sujeto; y

(b) administrar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este como una monoterapia o junto con otro agente antineoplásico al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET que confiere una resistencia aumentada a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET que fue previamente administrado al sujeto; o

(c) administrar dosis adicionales al primer inhibidor de RET al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET que confiere una resistencia aumentada a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET previamente administrado al sujeto.

115. El método de acuerdo con la reivindicación 114, en donde el agente antineoplásico de la etapa (b) es un segundo inhibidor de RET, una inmunoterapia, o una combinación de estos.

116. El método de acuerdo con la reivindicación 114, en donde el agente antineoplásico de la etapa (b) es el primer inhibidor de RET previamente administrado al sujeto.

117. El método de acuerdo con la reivindicación 116, en donde se le administra al sujeto dosis adicionales del primer inhibidor de RET previamente administrado al sujeto, y el método además comprende (d) administrar otro agente antineoplásico al sujeto.

118. El método de acuerdo con la reivindicación 117, en donde el agente antineoplásico de la etapa (d) es un segundo inhibidor de RET, una inmunoterapia, o una combinación de estos.

119. El método de acuerdo con la reivindicación 117, en donde el agente antineoplásico de la etapa (d) es un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

120. Un método para tratar un sujeto que padece un cáncer, en donde el método comprende:

(a) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida de un sujeto que padece cáncer y habiendo administrado previamente una o más dosis de un primer inhibidor de RET tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET que confieren resistencia aumentada a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET previamente administrado al sujeto; y

(b) administrar un segundo inhibidor de RET al sujeto como una monoterapia o junto con otro agente antineoplásico al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que tiene al menos una mutación de resistencia a inhibidores de RET que confiere una resistencia aumentada a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET que fue previamente administrado al sujeto; o

(c) administrar dosis adicionales al primer inhibidor de RET que fue previamente administrado al sujeto si el sujeto tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET que confiere una resistencia aumentada a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el primer inhibidor de RET que fue previamente administrado al sujeto.

121. El método de acuerdo con la reivindicación 120, en donde el agente antineoplásico de la etapa (b) es el primer inhibidor de RET previamente administrado al sujeto.

122. El método de acuerdo con la reivindicación 120, en donde se le administra al

sujeto dosis adicionales del primer inhibidor de RET previamente administrado al sujeto, y el método además comprende (d) administrar otro agente antineoplásico al sujeto.

123. El método de acuerdo con la reivindicación 122, en donde el agente antineoplásico de la etapa (d) es un segundo inhibidor de RET, una inmunoterapia, o una combinación de estos.

124. El método de acuerdo con la reivindicación 122, en donde el agente antineoplásico de la etapa (d) es un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

125. Un método para tratar un sujeto que padece un cáncer, en donde el método comprende:

(a) administrar una o más dosis de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este durante un período de tiempo;

(b) después de (a), determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida del sujeto tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET que confieren resistencia aumentada a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este de la etapa (a); y

(c) administrar un segundo inhibidor de RET o un segundo compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este como una monoterapia o junto con otro agente antineoplásico a un sujeto que se determinó que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET que confieren resistencia aumentada a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este de la etapa (a); o

(d) administrar dosis adicionales del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este de la etapa (a) a un sujeto que tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET que confieren resistencia aumentada a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este de la etapa (a).

126. El método de acuerdo con la reivindicación 125, en donde el segundo inhibidor de RET se administra en la etapa (c).

127. El método de acuerdo con la reivindicación 125, en donde el segundo compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este se administra en la etapa (c).

128. El método de acuerdo con la reivindicación 125, en donde el agente antineoplásico de la etapa (c) es un primer inhibidor de RET, una inmunoterapia, o una combinación de estos.

129. El método de acuerdo con la reivindicación 125, en donde el agente antineoplásico de la etapa (c) es un segundo compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este que es diferente al administrado en la etapa (a).

130. El método de acuerdo con la reivindicación 125, en donde el agente antineoplásico de la etapa (c) es el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este administrado en la etapa (a).

131. El método de acuerdo con la reivindicación 125, en donde se le administra al sujeto dosis adicionales del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este de la etapa (a), y el método además comprende (e) administrar otro agente antineoplásico al sujeto.

132. El método de acuerdo con la reivindicación 131, en donde el agente antineoplásico de la etapa (e) es un segundo inhibidor de RET, una inmunoterapia, o una combinación de estos.

133. El método de acuerdo con la reivindicación 131, en donde el agente antineoplásico de la etapa (e) es un segundo compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este que es diferente del compuesto en la etapa (a).

134. Un método para tratar un sujeto que padece un cáncer, en donde el método comprende:

(a) determinar si una célula cancerosa en una muestra obtenida de un sujeto que padece cáncer y habiendo administrado previamente una o más dosis de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET que confieren resistencia aumentada a una célula

cancerosa o tumor al tratamiento con el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este que fue previamente administrado al sujeto; y

(b) administrar un segundo inhibidor de RET o un segundo compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este como una monoterapia o junto con otro agente antineoplásico a un sujeto que se determinó que tiene una célula cancerosa que tiene una o más mutaciones de resistencia a inhibidores de RET que confieren resistencia aumentada a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este que fue previamente administrado al sujeto; o

(c) administrar dosis adicionales del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este previamente administrado al sujeto que tiene una célula cancerosa que no tiene una mutación de resistencia a inhibidores de RET que confieren resistencia aumentada a una célula cancerosa o tumor al tratamiento con el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este que fue previamente administrado al sujeto.

135. El método de acuerdo con la reivindicación 134, en donde el segundo inhibidor de RET se administra en la etapa (b).

136. El método de acuerdo con la reivindicación 134, en donde el segundo compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este se administra en la etapa (b).

137. El método de acuerdo con la reivindicación 134, en donde el agente antineoplásico de la etapa (b) es un segundo inhibidor de RET, una inmunoterapia, o una combinación de estos.

138. El método de acuerdo con la reivindicación 134, en donde el agente antineoplásico de la etapa (b) es un segundo compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

139. El método de acuerdo con la reivindicación 134, en donde el agente antineoplásico de la etapa (b) es el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista

farmacéutico de este que fue previamente administrado al sujeto.

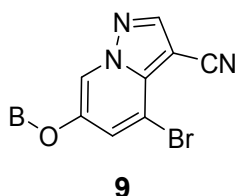
140. El método de acuerdo con la reivindicación 134, en donde se le administra al sujeto dosis adicionales del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este que fue previamente administrado al sujeto, y el método además comprende (d) administrar otro agente antineoplásico al sujeto.

141. El método de acuerdo con la reivindicación 140, en donde el agente antineoplásico de la etapa (d) es un segundo inhibidor de RET, una inmunoterapia, o una combinación de estos.

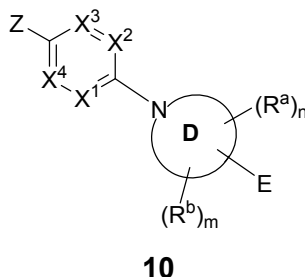
142. El método de acuerdo con la reivindicación 141, en donde el agente antineoplásico de la etapa (d) es un segundo compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 o una sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

143. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, que comprende:

(a) para un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde E es H, A es CN y B, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Anillo D, R^a , R^b , m y n son como se definen en la reivindicación 1, acoplado un compuesto correspondiente **9** que tiene la Fórmula



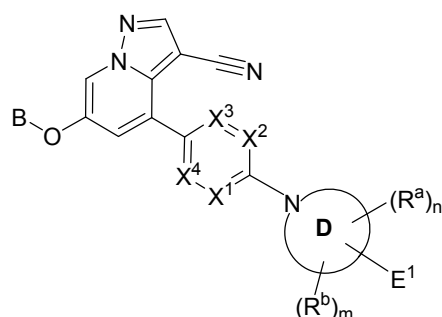
donde B es como se define en la reivindicación 1, con un éster de boronato correspondiente que tiene la Fórmula **10**



donde Z es $-B(OR^x)(OR^y)$ y R^x y R^y son H o (1-6C)alquilo, o R^x y R^y junto con los átomos a los que están conectados forman un anillo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de (C1-C3 alquilo), y el Anillo D, E, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^a , R^b , m y n son como se definen en la reivindicación 1, en donde si el Anillo D está sustituido con un sustituyente R^b que es R^cR^dN - en donde uno o ambos

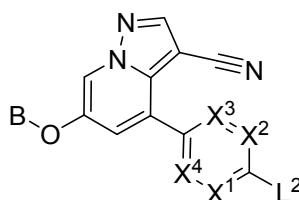
de R^c y R^d son hidrógeno, el átomo de nitrógeno de R^b puede protegerse con un grupo protector amino antes del acoplamiento en presencia de un catalizador de paladio y opcionalmente un ligando y en presencia de una base, opcionalmente seguido de la eliminación de un grupo protector amino, si lo hubiera; o

(b) para un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde A, B, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Anillo D, R^a , R^b , m, n y E son como se definen en la reivindicación 1 con la excepción de que E no es hidrógeno, la funcionalización de un compuesto correspondiente de la Fórmula



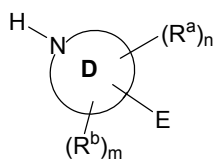
en donde el Anillo D, B, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^a , R^b , m y n son como se definen en la reivindicación 1 y E^1 es $-NH_2$ u OH; o

(c) para un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde A es CN y B, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Anillo D, R^a , R^b , m, n y E son como se definen para la reivindicación 1, la reacción de un compuesto correspondiente de la Fórmula 14



14

en donde el Anillo D, B, X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son como se definen en la reivindicación 1 y L^2 es un grupo saliente tal como un halógeno o triflato, con un compuesto de la Fórmula 15,

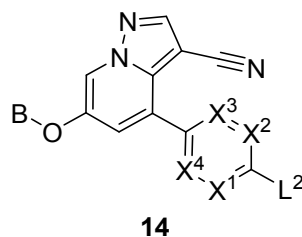


15

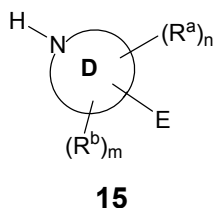
en donde el Anillo D, R^a , R^b , m, n y E son como se definen en la reivindicación 1, y en donde si el Anillo D está sustituido con un sustituyente R^b que es R^cR^dN - en donde uno

o ambos de R^c y R^d son hidrógeno, el átomo de nitrógeno de R^b puede protegerse con un grupo protector amino adecuado antes del acoplamiento en presencia de una base, opcionalmente seguido de la eliminación de un grupo protector amino, si lo hubiera; o

(d) para un compuesto en la reivindicación 1 donde E es H, A es CN y B, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y el Anillo D son como se definen en la reivindicación 1, acoplando un compuesto correspondiente de la Fórmula 14

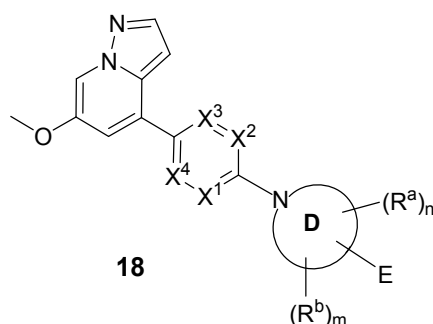


donde L^2 es un grupo saliente y B, X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de la Fórmula 15



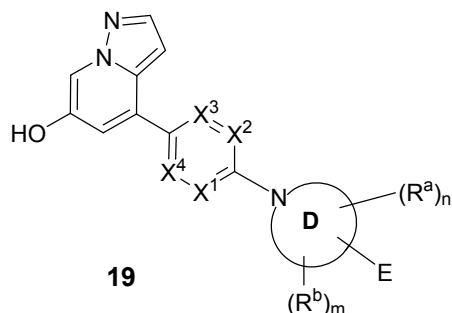
donde el Anillo D, R^a , R^b , m, y n son como se definen en la reivindicación 1 y E es hidrógeno, en donde si el Anillo D está sustituido con un sustituyente R^b que es R^cR^dN - en donde uno o ambos de R^c y R^d son hidrógeno, el átomo de nitrógeno de R^b puede protegerse con un grupo protector amino adecuado antes del acoplamiento en presencia de una base, opcionalmente seguido de la eliminación de un grupo protector amino, si lo hubiera; o

(e) para un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde A es H, B es H, y X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Anillo D y E son como se definen en la reivindicación 1, el tratamiento de un compuesto correspondiente de la Fórmula 18



donde A es H, B es H, y X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Anillo D, R^a , R^b , m, n, y E son como se definen en la reivindicación 1, en donde si el Anillo D está sustituido con un sustituyente R^b

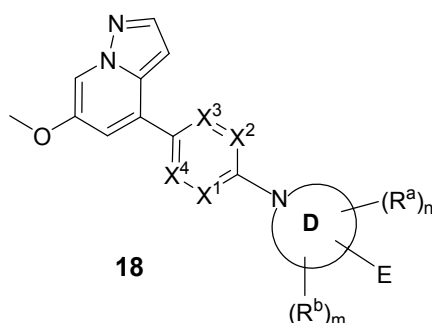
que es R^cR^dN - en donde uno o ambos de R^c y R^d son hidrógeno, el átomo de nitrógeno de R^b puede protegerse con un grupo protector amino, con tricloruro de aluminio para obtener el compuesto **19**



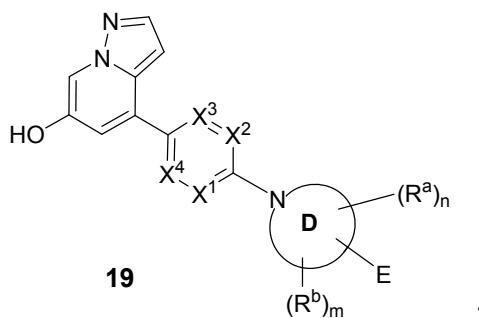
opcionalmente seguido de la eliminación del grupo protector amino si lo hubiera; o

(f) para un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde A es H, y B, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Anillo D, R^a , R^b , m, n y E son como se definen en la reivindicación 1,

(i) el tratamiento de un compuesto correspondiente de la Fórmula **18**



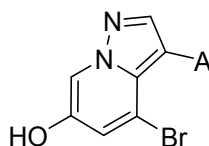
donde A es H, y X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Anillo D, R^a , R^b , m, n, y E son como se definen en la reivindicación 1, en donde si el Anillo D está sustituido con un sustituyente R^b que es R^cR^dN - en donde uno o ambos de R^c y R^d son hidrógeno, el átomo de nitrógeno de R^b puede protegerse con un grupo protector amino apropiado, con tricloruro de aluminio para obtener el compuesto **19**



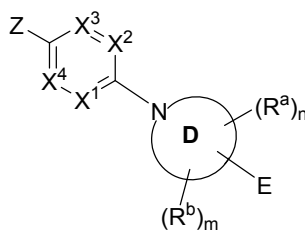
(ii) la reacción del compuesto **19** con C1-C6 alquil-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, hidroxilC2-C6 alquil-X en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, dihidroxilC3-C6 alquil-

X en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con un anillo de C3-C6 cicloalquilideno, (C1-C6 alcoxi)C1-C6 alquil-X opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros, (R¹R²N)C1-C6 alquil-X, hetAr¹C1-C3 alquil-X, (C3-C6 cicloalquil)C1-C3 alquil-X, (hetCic^a)C1-C3 alquil-X, hetCic^a-X, o hetCic^aC(=O)C1-C6 alquil-X, donde R¹, R², hetAr¹ y hetCic^a son como se definen en la reivindicación 1 y X es un átomo o grupo saliente, opcionalmente seguido de la eliminación del grupo protector amino si lo hubiera; o

(g) para un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde A es H o Cl, B es H, y X¹, X², X³, X⁴, Anillo D, R^a, R^b, m, n y E son como se definen en la reivindicación 1, acoplando un compuesto de la fórmula



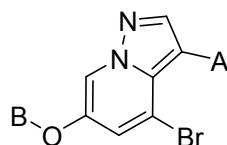
donde A es H o Cl, con un éster de boronato que tiene la Fórmula **10**,



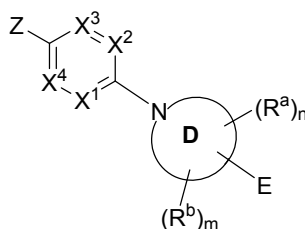
10

donde Z es -B(OR^x)(OR^y) y R^x y R^y son H o (1-6C)alquilo, o R^x y R^y junto con los átomos a los que están conectados forman un anillo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de (C1-C3 alquilo)), y el Anillo D, E, X¹, X², X³, X⁴, R^a, R^b, m y n son como se definen en la reivindicación 1, en donde si el Anillo D está sustituido con un sustituyente R^b que es R^cR^dN- en donde uno o ambos de R^c y R^d son hidrógeno, el átomo de nitrógeno de R^b puede protegerse con un grupo protector amino antes de dicho acoplamiento, en presencia de un catalizador de paladio y opcionalmente un ligando y en presencia de una base, opcionalmente seguido de la eliminación de un grupo protector amino, si lo hubiera; o

(h) para un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde A es H o Cl, y B, X¹, X², X³, X⁴, Anillo D, R^a, R^b, m, n y E son como se definen en la reivindicación 1, acoplando un compuesto de la fórmula

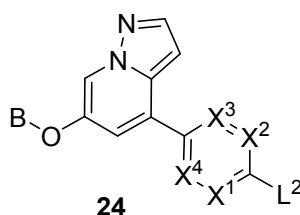


donde A es H o Cl, con un correspondiente compuesto de éster de boronato de la Fórmula **10**

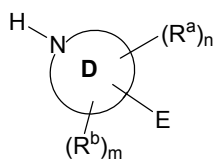
**10**

donde Z es $-B(OR^x)(OR^y)$ y R^x y R^y son H o (1-6C)alquilo, o R^x y R^y junto con los átomos a los que están conectados forman un anillo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de (C1-C3 alquilo)), y el Anillo D, E, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^a , R^b , m y n son como se definen en la reivindicación 1, en donde si el Anillo D está sustituido con un sustituyente R^b que es R^cR^dN- en donde uno o ambos de R^c y R^d son hidrógeno, el átomo de nitrógeno de R^b puede protegerse con un grupo protector amino antes de dicho acoplamiento, en presencia de un catalizador de paladio y opcionalmente un ligando y en presencia de una base, y opcionalmente seguido de la eliminación de un grupo protector amino, si lo hubiera; o

(i) para un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde A es H, y B, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Anillo D, R^a , R^b , m, n y E son como se definen en la reivindicación 1, acoplado un compuesto de la fórmula **24**

**24**

donde B, X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son como se definen en la reivindicación 1 y L^2 es un átomo o grupo saliente, con un compuesto correspondiente de la Fórmula **15**

**15**

donde el Anillo D, R^a , R^b , m, n y E son como se definen en la reivindicación 1 en donde si el Anillo D está sustituido con un sustituyente R^b que es R^cR^dN- en donde uno o ambos de R^c y R^d son hidrógeno, el átomo de nitrógeno de R^b puede protegerse con un grupo protector amino, opcionalmente seguido de la eliminación de un grupo protector amino, si lo hubiera; y

la eliminación de cualquier grupo protector adicional si lo hubiera y opcionalmente la formación de una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.